19
Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY
AUG
23
1938
LIBRARY

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

bei der medizinischen Fakultat der
Hessischen Landes-Universitat
zu Gießen

---

eingereicht von

Waldemar Roddewig

geboren am 10. Mai 1912 in Münster
bei Butzbach

Gießen 1935

Buch- und Kunstdruckerei K. Schneider, Butzbach (Hessen)

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

bei der medizinischen Fakultat der
Hessischen Landes-Universitat
zu Gießen

---

eingereicht von

Waldemar Roddewig

geboren am 10. Mai 1912 in Münster
bei Butzbach

Gießen 1935

Buch- und Kunstdruckerei K. Schneider, Butzbach (Hessen)

Referent: Prof. Dr. Büttner

Beziehungen zwischen Perniziöser- und Aplastischer Anämie.

Die Auffassung früherer Autoren, daß eine direkte Korrelation zwischen der perniziösen und aplastischen Anämie nicht bestehen könne, ist heute anhand mehrerer in der Literatur beschriebener Fälle zu widerlegen. Wenn man damals noch die aplastische Anämie oder die im Jahre 1888 von Pappenheim erstmalig beschriebene aregeneratorische Anämie mit ihren charakteristischen Erscheinungen noch als selbständige, primäre Erkrankung auffaßte, so konnte bewiesen werden, daß diese Form der Anämie — wie Steinhaus und Strodeur[13]) so treffend sagen — „keine selbständige, nosologische Form ist, sondern als letztes Stadium gewisser einfacher oder schwerer perniziöser Anämien anzusehen ist, in welchem der Tod nicht vor der Erschöpfung des Knochenmarkes eintritt, sondern ihr nach einer kürzeren oder längeren Frist folgt". Durch entsprechende Tierversuche, wobei die Gifte einzelner chemischer Substanzen auf das blutbildende Mark einwirkten, kam man bald zu der Ansicht, daß die aplastische Anämie im eigentlichen Sinne nicht auf einer primären Aplasie des Knochenmarkes überhaupt beruhe, sondern nur ein Folgezustand der primär auf das Mark einwirkenden Noxe ist.

Bettmann[6]) bewies dies mehrmals dadurch, daß er Kaninchen längere Zeit mit starken Arsendosen behandelte und schließlich eine aregeneratorische Anämie hervorrufen konnte. Morawitz[1]) bestätigte diese Versuche, und auch Hirschfeld[6]) konnte durch dauernde Injektion von Typhustoxin eine schwere Anämie mit einer Knochenmarksaplasie erzielen. Ebenso wurde durch dauernde Benzoleinwirkung (Selling) und durch Röntgenstrahlen (Heinnecke) eine dauernde Schädigung und damit verbundene Aplasie des Knochenmarkes erreicht. Dabei trat der aregeneratorische Zustand des Markes nicht gleich ein, sondern man fand, daß je nach der Schwere der betreffenden Noxe und der Dauer ihrer Einwirkung eine mehr oder weniger schnelle Verminderung der Blutzellregeneration bezw. ein totales Versagen des haematoblastischen Apparates eintrat.

Die ebenso sinnreichen, wie interessanten Versuche zeigten weiterhin, daß neben Art und Schwere der zur aregeneratorischen Anämie führenden Noxe auch noch konstitutionelle Momente in Frage kommen. Morawitz und Blumenthal[1]) konnten beweisen, daß eine bei Kaninchen in kurzen regelmäßigen Zeitabständen durchgeführte Blutentnahme zunächst einmal zur sekundären Anämie führte, und bei weiterem Blutentzug dann das typische Bild der aplastischen Anämie auftrat. Dabei ist maßgebend, daß von seinen Vergleichstieren die einen früher als die anderen

das Bild des aregeneratorischen Stadiums ergaben. Diese Feststellungen wurden durch mehrmals durchgeführte Versuche und durch genaueste mikroskopische Untersuchungen bestätigt.

Allgemein kann gesagt werden, daß — wie Hirschfeld betont — die sog. aplastische Anämie keine besondere Anämieform ist, sondern nur eine ungewöhnliche Reaktion von seiten der Blutbildungsorgane und eine Abart sowohl der perniziösen als anderer schwerer Anämien haematotoxischer Art. Auch Naegeli [10]) spricht bei dem Versagen des blutbildenden Apparates bei der aplastischen Anämie von einem Versagen einer biologischen Reaktion und betrachtet die aregeneratorischen Anämien als „Varianten beliebiger Anämien". Dabei ist die Entstehung der aplastischen Anämie so zu verstehen, daß die bei der Perniziosa oder bei anderen schweren Anämien dauernd auf das Knochenmark einwirkenden Noxe nach mehr oder minder langer Zeit einmal zur Erschöpfung, d. h. zum aregeneratorischen Zustand des haemotopoetischen Apparates führen kann. Wie bei den obenerwähnten Tierversuchen ersichtlich, ist also einerseits die Schwere der Noxe, welche die primäre Anämie verursacht, ebenso von maßgebender Bedeutung, wie auf der anderen Seite der konstitutionelle Faktor des Markes.

In der Literatur sind nun bis heute mehrere Fälle bekannt, die beweisen, daß Patienten, die unter dem typischen Bild der perniziösen Anämie erkrankten, nach einer mehr oder minder langen Krankheitsdauer — ja mitunter ganz plötzlich — die reinen Symptome der aplastischen Anämie zeigten. Wenn auch die klinischen Erscheinungen erst allmählich von dem Stadium der Perniziosa in das sichere Krankheitszeichen der Aplasie übergingen, so trat in der Morphologie des Blutes doch schon viel früher eine Aenderung im Sinne der letztgenannten Krankheit ein. An erster Stelle ist dabei zu erwähnen, daß die für die Anämie des Biermerschen Types charakteristische Blutregeneration eine Aenderung erfährt. Das Auftreten der Retikulocyten, die durch die verschiedenen Methoden der Vitalfärbung unter den Erythrocyten nachweisbar sind (bei der Perniziosa oft nur einige wenige grobe Körner), ist immer ein sicheres Zeichen der Markfunktion. Sie ändern sich in ihrer Zahl, bezw. sie verschwinden ganz aus dem Blutbilde, wenn das Mark in den aregenerativen Zustand übergegangen ist. Das normale Blut enthält beim Erwachsenen — mit Methylblaufärbung nachweisbar — etwa 1 ‰ Retikulocyten. Im Knochenmark sind sie viel häufiger, und bei der perniziösen Anämie sind sie durch die überstürzte Neubildung auch im Blutbild bedeutend vermehrt. Da das Auftreten diese vitalgranulierten R. auch das sicherste Zeichen einer reaktiven Ueber- oder Afunktion des Markes ist, werden diese bei der Betrachtung der zu erwähnenden Fälle für die Beurteilung der biologischen Vorgänge immer wesentlich sein. Bei der aplastischen Anämie ist das Auftreten der vitalgranulierten R., wie

wir bei allen Fällen feststellen können, höchst selten, ja in den letzten Stadien der Krankheit schwinden sie fast regelmäßig aus dem Blutbild. Auch wenn zunächst bei der Perniziosa durch Knochenmarksreize in Form von Arsendosen oder Röntgenstrahlen eine Vermehrung der Retikulocyten eintritt, so ist bei der aplastischen Anämie das Mark durch nichts mehr zu beeinflussen; die Retikulocytenausschwemmung bleibt aus, das Mark ist eben aregnerativ geworden.

Bei der Entwicklung der aplastischen Anämie aus einer Perniziosa schwinden aber nicht nur die vitalgranulierten R., sondern vor allem fehlt auch die megaloblastische Reaktion, d. h. die Zahl der Megaloblasten, deren Auftreten im Blutbild ein wesentliches Charakteristikum für das Bestehen einer perniziösen Anämie ist, wird allmählich stark vermindert. Wenn der Exitus nicht vorzeitig eintritt, verschwinden diese gegen Ende sogar ganz. Die noch vorhandenen Erythrocyten gehen von den schon verminderten Zahlen der Perniziosa auf 1/4 ja 1/6 und noch tiefere Werte bei der aregeneratorischen Anämie zurück. Die weißen Blutkörperchen und auch die Blutplättchen werden dabei ebenso stark verringert, weil bei der aplastischen Anämie — wie unten eingehender behandelt wird — nicht nur der erythropoetische Apparat geschädigt wird, sondern die dauernde Noxe auch vor dem leuko- und thrombopoetischen Apparat des Marktes keinen Halt macht. Das H-b entspricht in sienem Wert der Anzahl der Erythrocyten. Der Färbeindex liegt um den Wert 1.0 herum. Selten ist er, wie bei der Biermer'schen Anämie, auf 1.2 oder 1.30, mehr erhöht. Der Prozentgehalt der Lymphocyten wächst an, weil die lymphatische Apparatur der Organe ja nicht von einer Aplasie befallen ist, während die Eosinophilen aus dem Blutbild vollkommen schwinden.

Diese wichtigen Ergebnisse, fand man bei den bisher veröffentlichten Fällen, die anfangs das Bild einer progr. perniziösen Anämie zeigten und dann in das Stadium der Aregeneration übergingen. Sie seien hier vorweggeschickt, während die Befunde der Organe und des Markes bei der Autopsie aus bestimmten Gründen erst weiter unten eine genauere Betrachtung erfahren sollen.

Im einzelnen sollen nun einige Fälle angeführt werden, die das Bild der aplastischen Anämie und ihrer Beziehung zu der Perniziosa deutlich hervortreten lassen.

Der erste veröffentliche Fall dieser Art ist der von Hirschfeld [6]) beschriebene, wobei eine 23jährige Frau, die alle Charaktere einer progressiven perniziösen Anämie zeigte, alsbald unter den Zeichen einer aplastischen Anämie zugrunde ging.

Der Blutbefund war folgender:

Rote Blutkörperchen	1 200 000
Weiße Blutkörperchen	3 600
davon kleine Lyphocyten	72 %

Der F. I. war erhöht, Megalocyten und vor allem Megalobsten waren noch vorhanden, Eosinophile fehlten. Dieser kurz vor dem Tode gefundene Blutbefund deckt sich mit den Ergebnissen der Sektion. Das Femurmark war adipös mit Ausnahme eines kirschgroßen roten Herdes mit zahlreichen Megaloblasten. In den Rippen war statt Knochenmark eine rötliche Flüssigkeit, von den ganz wenig vorhandenen Markelementen wurden hauptsächlich Lymphocyten mit geringem Beisatz von Erythrocyten gefunden. Alle Organe waren anämisch.

Einen zweiten Fall hat Krantz[8]) (Inaug. Diss. Zürich) unter der Leitung Naegeli's veröffentlicht. Hierbei wird über einen Fall von Bothriocephalusanämie berichtet, der ebenfalls in das Stadium der aregeneratorischen Anämie überging und deshalb auch als Beweis herangezogen werden kann.

Das Blutbild war hierbei folgendes:

Rote Blutkörperchen	332 000
Weiße Blutkörperchen	800
H-b	10 %

F. I. war wenig erhöht. Megalocyten, Megaloblasten und Normoblasten waren vorhanden. Von den Ergebnissen des Sektionsbefundes ist erwähnenswert, daß das Mark der langen Röhrenknochen gänzlich, das Rippenmark zum größten Teil aus Fett bestand.

Auf die damaligen Anfeindungen von Seiten Franks[4]), daß man diesen Fall nicht zum Vergleich heranziehen könne, weil er ätiologisch eine Sonderstellung einnehme, braucht man heute wohl kaum einzugehen. An Hand eines großen Materials weiß man jetzt, daß diese durch einen Bandwurm hervorgerufene Anämie nicht eine besondere Art ist, sondern sowohl klinisch als auch nach dem Blutbild sich als vollkommen indentisch mit der perniziösen Anämie erwiesen hat.

Der dritte Fall ist der von Morawitz[1]) veröffentlichte, wobei wichtig ist, daß F. I. 1.5 beträgt.

Leukocyten	2 500
davon Lymphocyten	60—70 %

Rote Blutkörperchen wurden nur in geringem Maße gefunden. Im Rippenmark waren, wie bei Krantz, Megaloblasten dominierend; zahlreiche polychomatische und punktierte R. waren vorhanden.

Zeri's[61]) Fälle boten gegenüber anderen nichts wesentlich Neues. Da ausgedehnte Literatur darüber nicht vorhanden ist, soll hier auch nicht näher darauf eingegangen werden. Zeri teilt die gleiche Ansicht mit den deutschen Forschern ebenso, wie die Engländer Carlslaw und Dunn. Der Vollständigkeit wegen seien hier wenigstens die Blutbefunde ihrer Fälle aufgeführt.

Zeri:

Rote Blutkörperchen 1.42—0.41 Mill.
H-b anfangs 38 % gegen Ende 18 %
Leukocyten 2 700
Ante Exitum gestiegen auf 4 000 / cmm

der F. I. ist erhöht Megaloblasten waren in mäßiger Anzahl vorhanden.

Carlslaw und Dunn[17]):

Rote Blutkörperchen 2.00—0.65 Mill.
H-b anfangs 55 % gegen Ende 15 %

der F. I. lag zwischen 1.05—1.15. Auch hier war die megaloblastische Reaktion positiv.

Während Frank[4]) in einem Referat, das er damals in der Berliner medizinischen Wochenschrift veröffentlichte, den Gedanken, daß die aplastische Anämie eine Abart der Perniziosa sei, für „absurd" erklärte und dafür die aregeneratorische Anämie in engstem Zusammenhang mit der essentiellen Thrombopenie darstellte, stehen doch heute die meisten Autoren auf gegensätzlichen Standpunkt. Frank zieht einen scharfen Trennungsstrich zwischen perniziöser und aplastischer Anämie und führt auch eine große Anzahl von Fällen an, auf die hier nicht näher eingegangen zu werden braucht. Immer wieder sucht er zu beweisen, daß die aregeneratorische Anämie sehr wenig mit der Perniziosa zu tun habe, sondern mehr ein Folgezustand der Thrombopenie sei. Bei seiner Beweisführung hebt er vor allem die Unterschiede in dem klinischen Bilde hervor und konstatiert einmal, daß die perniziöse Anämie einen durchaus schleichenden Beginn und einen chronischen Verlauf habe, während die aplastische Anämie in wenigen Wochen oder Monaten zum Exitus führe. Des weiteren habe die perniziöse Anämie eine geringe Neigung zu Blutungen, während die aplastische Form eine hämorrhagische Diathese zeige und eine größere Thrombopenie bemerken lasse. Außerdem sei bei dem Biermer'schen Typ der Anämie eine starke Urobilinausscheidung im Harn zu verzeichnen, bei der aplastischen Anämie sei dies nur ein Zufallsbefund. Weiter stellt Frank auch Unterschiede im Blutbild gegenüber. Während bei der Perniziosa embryonal entstandene Erythrocyten — also Megaloblasten — auftreten, und neben einer hochgradigen Poikilocytose die Polychromatophilie und der erhöhte Färbeindex bsteht, sei — abgesehen von einer allgemeinen Zellveränderung — bei der aplastischen Anämie der Färbeindex als wichtiges Kriterium gleich 1.0, oder zeige ganz geringe Schwankungen um diesen Normalwert. Bei der Gegenüberstellung führt er zugleich die Veränderungen im weißen Blutbild an und gibt zu, daß nicht nur bei der Thrombopenie, sondern auch bei der Perniziosa eine Leukopenie mit einer relativen Lymphocytose auftreten könne. Jedoch sei bei dem Biermer'schen Typ ein Grenzwert von höchstens 2 500 Leukocyten

mit etwa 50 % Lyphocyten vorhanden, während bei der Thrombopenie viel niedrigere Werte erreicht würden, die wieder den bei der aplastischen Anämie gefundenen sehr nahe kommen. Bei seinem Beweis führt er als wichtigsten Unterschied die sehr starke Verminderung der Blutplättchen an, wobei er, wie bei der aplastischen Anämie, herabgesetzte Werte bis 20 000 cmm fand. Auf Anfeindungen seiner Theorie gibt er zu, daß auch bei der Perniziosa die Blutplättchen vermindert sind und es zu Retinalblutungen, Epistaxis etc. kommen kann, ja, daß bei dem Bild der Perniziosa im Stadium der Verschlimmerung auch einmal Blutungen auftreten könne, wie sie bei der aplastischen Form entstehen. „Des weiteren kann eine perniziöse Anämie im Stadium der Erschöpfung, falls Hämorrhagien bestehen und das Blutbild alles Typische verloren hat, der Gedanke an eine aplastische Anämie auftauchen". Hier ist entgegenzustellen, daß es im Uebergangsstadium der Perniziosa zum aplastischen Zustand zu einer mitbedingten Aplasie des thrompoetischen Apparates kommen kann, ja kommen muß, und zwar beweist dies sehr deutlich ein von Schilling-Torgau[11]) (Fol. Haemat. Bd. 13) veröffentlichter Fall. Es handelte sich hier um eine perniziöse Anämie, die im Verlaufe der tropischen Spruekrankheit entstand und wie der klinische und der Sektionsbefund bewies, in eine aplastische Anämie überging. Dabei traten im letzten Stadium skorbutartige Flecke an den Beinen auf, und äußer den anderen Zeichen der aplastischen Anämie fand sich folgendes Blutbild:

	Thrombocyten waren äußerst stark vermindert	
	Leukocyten	1 100—2 000
davon	Lymphocyten	58—60 %
	Eosinophile fehlen.	
	kleine kernhaltigen Erythrocyten	
	F. I. = 1.2	

Auch gegen die oben angeführten Fälle, die die Möglichkeit eines Uebergangs der perniziösen in die aplastische Anämie unter Beweis stellen sollen, wendet sich Frank in scharfer Form. Vor allem bei dem von Krantz publizierten Fall von aplastischer Anämie bei einem Träger von Bothriocephalus latus ist F. der Ansicht, daß jener Fall durchaus nicht als Beweis dienen könne, da der Exitus innerhalb weniger Wochen eintrat und „klinisch und haematologisch niemals auch nur Anklänge an die Perniziosa" gezeigt hätte. Daß bei der Sektion totale Markaplasie — das Mark der langen Röhrenknochen bestand gänzlich ‚das Rippenmark zum Teil aus Fett — und in den zelligen Elementen des Rippenmarkes auch Megaloblasten gefunden wurden, hält Frank nicht für beweiskräftig genug. Andererseits ist letzterem entgegenzuhalten, daß der Blutbefund von 332 000 R. und einem Hb-Wert von 10 %, sowie das Auftreten von Megaloblasten und Megalocyten bei einer weißen Blutzellenanzahl von zuletzt 800 und ein

erhöhter F. I. meiner Ansicht nach durchaus für eine ausgesprochene aregeneratorische Anämie vom Typ der Perniziosa spricht. Auch Naegeli, unter dessen Aufsicht diese Bothriocephalusanämie mit darauffolgender Markaplasie beobachtet wurde, ist der Ansicht, daß offenbar enorme Toxinwirkungen das Mark in den aregeneratorischen Zustand brachten. Meiner Meinung nach wird gerade bei diesem Fall zweifellos die konstitutionelle Komponente, auf die später noch weiter eingegangen werden soll, von nicht zu unterschätzender Bedeutung gewesen sein, denn durch die Tierversuche von Morawitz und Blumenthal ist ja erwiesen, daß ein konstitutionell leistungsfähiges Mark sehr lange auch einer relativ starken Noxe standzuhalten vermag. Wenn es auch Franks Ansicht ist, daß gerade in diesem Fall von aplastischer Anämie die wenigen Megaloblasten im Bestande des Rippenmarkes und der kurzen Knochen nicht ausreichend waren, um eine perniziöse Anämie zu konstatieren, so wissen wir heute durch die lang andauernden Forschungen Naegeli's u. a., daß bei aplastischer Perniziosa die Megaloblasten im Rippenmark und in den kurzen Knochen nicht gering geschätzt werden dürfen und immer ein wesentliches Kriterium für die Atiologie der aplastischen Anämie darstellen.

Gegen den ersten von Hirschfeld[6]) publ. Fall (s. o) macht Frank ebenfalls seine Einwendungen. Wenn H. in seinem Referat in der Berliner haematologischen Gesellschaft wörtlich sagt: „Ich kann indessen aus meiner eignen Erfahrung einen sicheren Beweis dafür erbringen, daß es Fälle gibt, welche zweifellos auf dem Boden der Biermer-Erlich'schen progressiven perniziösen Anämie entstehen", so wird dies von Frank stark bezweifelt. Dieser eine Fall, der sich unter den Augen von Hirschfeld mit einem hyperchromen - megalocytisch - megaloblastischen Blutbild in das einer einfachen schwersten Anämie mit meist hypochromen, gar nicht oder wenig vergrößerten Elementen und völligem Fehlen kernhaltiger Erythrocyten umwandelte, beweist doch auch, daß die von Hirschfeld gestellte Diagnose durchaus richtig war. Bestätigt wurde dies durch den Sektionsbefund; nur in der unteren Epiphyse des Oberschenkels war ein etwa erbsengroßer, himbeergeleeartiger Herd, der fast nur aus typischen Megalo- und Gigantoblasten bestand. Der anfangs erhöhte Färbeindex und das Vorhandensein von Megalocyten und Megaloblasten, und der ante exitum erhobene Blutbefund mit einer Erythrocytenanzahl von

Rote Blutkörperchen	120000
Weiße Blutkörperchen	3 600
davon Lyphocyten	72 %

beweisen, daß Hirschfeld recht hatte. Gegen den erhöhten Färbeindex bei der aplastischen Anämie, die sich aus einer Perniziosa entwickelte, wendet sich Frank mit aller Schärfe und betont ge-

rade bei diesem Fall, daß „die Errechnung eines F. I., wenn der H-b Gehalt unter 15 % sinkt, zur Spielerei wird". Wir müssen ihm in diesem Falle recht geben, denn wenn ein Verfasser bei der Bestimmung des Hb-Gehaltes nach der Sahlischen Methode bei solch kleinen Werten nicht ausdrücklich die zwei- oder dreifache Menge Blut zur Berechnung heranzog, werden die Werte so klein, daß eine genaue Bestimmung unmöglich wird. In Zukunft sollten die prozentual ausgedrückten Hb-Werte der Bestimmung des Haemoglobins in Gramm weichen, weil bei der ersten Methode die Werte ni jedem Fall nicht genau sind. Es wird nicht mehr ein durchschnittlicher H-b-Gehalt von z. B. 14.0 g oder 12.5 g H-b = 100 % gesetzt und danach das Instrument geeicht, sondern in jedem Fall der H-b-Gehalt direkt in g festgelegt. Dies würde für die Bestimmung der kleinen H-b-Werte auch von sehr großem Vorteil sein, weil dann auch ein viel genauerer Färbeindex festzustellen wäre, dessen Größe gerade in Grenzfällen von besonderer diagnostischer Wichtigkeit ist.

Der Färbeindex bei der aplastischen Anämie bewegt sich um den Wert 1.0; dies hat auch Frank gefunden bei fast allen seinen Fällen, er will jedoch einen Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbild der Perniziosa und demjenigen der Aplasie nicht einsehen, besonders weil er der Ansicht ist, daß die charakteristischen Megalocytenfunde und die Hyperchromie der Biermer'schen Krankheit bei dem aregeneratorischen Typ der Anämie nicht so ausgeprägt seien. Ihm ist entgegen zu halten, daß bei der aplastischen Anämie von vornherein alle Zellelemente stark herabgesetzt sind, auch wird man von einem aplastischen Mark nicht verlangen können, daß die Megalocytose im Endzustand zahlenmäßig die gleiche wie bei der remittierenden Perniziosa ist. Ja, die allmähliche Verminderung oder das schließliche Fehlen der Megalocyten und der Megaloblasten sind für uns sichere Zeichen für die Entwicklung bezw. das Bestehen einer Aplasie, und das Sinken des F. I.-Wertes von einem Wert über 1.0 zu Werten von 1.0 oder sogar noch weniger im aregeneratorischen Stadium läßt sich ohne weiteres erklären. Im Endzustand dieser schwersten aller Blutkrankheiten werden ja nur noch mangelhaft bezw. überhaupt keine neuen R, gebildet. Das Haemoglobin wird aus den zerfallenen alten Erythrocyten in vermehrter Menge als Haemosidierin in Leber und Milz abgelagert; durch mangelhafte verlangsamte Anlagerungsfähigkeit des H-b an die letzten neu entstandenen Erythrocyten bezw. deren Vorformen erklärt sich die Aenderung des Färbeindex im obengenannten Sinne.

Wenn in unseren Betrachtungen die Ansichten Franks weiter beleuchtet werden sollen, so muß nochmals auf die ätiologische Noxe hingewiesen werden, die solche aplastischen Anämien hervorruft. Hirschfeld sah die aregeneratorische Anämie als Folge einer haemo- oder erythrotoxischen Komponente an, weil eine Siderose der Organe beobachtet wurde; Naegeli[10]) und Pappen-

heim glauben ebenfalls, daß hier eine Haematoxikose vorliegt, während Frank [4]) gerade die aplastische Anämie als Folgezustand der essentiellen Thrombopenie erklärt haben will. Seiner Ansicht nach kommt primär nicht eine Erythrotoxikose, sondern eine ausgesprochene Leuko- bezw. Thrombotoxikose in Frage. Die neuesten Forschungen auf diesem Gebiet zeigten, daß alle Autoren nicht ganz Unrecht hatten, wenn sie in einem Falle die primäre Schädigung des erythropoetischen Gewebes, in anderen eine starke Herabsetzung der Thrombocytenzahlen und die damit verbundene starke Blutungsbereitschaft als Ursache für die Entwicklung der schwersten Anämieform ansprachen. Die dahin führende Noxe kann, wie oben schon hervorgehoben wurde, verschiedener Art sein. Röntgenstrahlen, Radium, Infektionen, Leukämien, haemorrhagische Diathesen, Osteosklerosen, Ca und sonstige Intoxikationen sind imstande, aregeneratorische Zustände hervorzurufen.

Es wäre mancher Streit vermieden worden, wenn man überlegt hätte, daß solche Noxen den gesamten haematopoetischen Apparat nicht zu gleicher Zeit und auch nicht gleichmäßig stark zu befallen brauchen, sondern einmal zunächst den thrombo- oder leukopeotischen Anteil des Markes, im anderen Falle - z. B. durch die Perniziosanoxe - mehr den erythropoetischen Apparat ansprechen. Lange Versuchsreihen bestätigten, daß demzufolge einmal mehr thrombopoetische Erscheinungen, ein andermal mehr Veränderungen des roten Blutbildes im Vordergrund der Krankheit standen. Nur so ist es zu erklären, daß das sekundäre Krankheitsbild der aplastischen Anämie anfangs so mannigfaltige Krankheitserscheinungen zeigt. Damit kommt ja auch Frank zu seinem Recht, wenn er die Thrombopenie in ursächlichen Zusammenhang mit der Aplasie des Markes stellt. Es ist wahrscheinlich, daß entweder die von ihm erwähnten Fälle sicherlich zu einem Teil schon in einem Zustand mit sehr niederen Thrombocytenwerten und der damit verbundenen haemorrhagischen Diathese in seine Hände kamen, oder es war in allen seinen aufgeführten Fällen gerade der thrombopoetische Apparat früher und intensiver als alle übrigen zellbildenden Stätten gestört.

Allgemein kann gesagt werden, je länger ein Körper der zur aplastischen Anämie führenden Noxe standhält, umsomehr wird das gesamthaematopoetische System gestört, und umsomehr werden sich die Bilder der aregeneratorischen Anämie gleichen. In der Literatur sind leider noch zu wenig Fälle verzeichnet, um diese Behauptung sicher beweisen zu können.

Alle diese bis jetzt angeführten Veränderungen im Klinischen und im Blutbild gewinnen noch mehr an Bedeutung, wenn man die Widerstandskraft des Markes beachtet. Es hat sich, wie bereits erwähnt, sowohl experimentell als auch an dem mehr oder oder minder rapiden Verlauf, mit dem eine Perniziosa in den

aplastischen Zustand übergeht, gezeigt, daß nicht jedes Knochenmark auf das einzuwirkende Gift gleich reagiert. Es erweckt sehr oft den Anschein, als ob die perniziösen Anämien richtiggehende Konstitutionskrankheiten seien. Aehnlich wie die Veranlagung zu einer Varizenbildung erbgemäß durch eine gewisse Bindegewebsschwäche bedingt ist, würde der Perniziosa mangelnde Widerstandskraft des Markes zu Grunde liegen. Der Schädigungsschwelle liegt in diesem wie in jenem Falle unter der Norm. Es bedarf z. B. bei einer entsprechend veranlagten Bindegewebsschwäche manchmal nur eines geringen auslösenden Momentes in Form von Ueberanstrengung o. ä., um Venektasien hervorzurufen, während ein Mensch, dem diese Bindegewebsschwäche fehlt, ohne weiteres den schädlichen Einwirkungen standhält und keine Varizen bekommt. — Aehnlich kann man sich vorstellen, daß das Knochenmark den Schädigungen, die durch Infekte und andere Ursachen hervorgerufen werden, in einem Falle standhält, während es bei der gleichstarken Noxe im anderen Falle mit einer minderwertigen oder mangelhaften Blutzellbildung antwortet, oder überhaupt zu schwach wird, um seine Funktion zu erfüllen. Anhand vieler Fälle konnte ich feststellen, daß gerade bei den Kranken, die die schwersten Krankheitsformen der perniziösen Anämie zeigten, tatsächlich konstitutionelle Momente in Frage kamen. In der nächsten Verwandtschaft fanden sich immer Angehörige, die entweder an derselben Blutkrankheit litten, oder deren Blutzellenbestand auch Abnormitäten aufwies und somit ebenfalls eine mangelnde Funktion des Knochenmarkes zeigte.

Es würde zu weit führen, solche Fälle hier näher zu erörtern. Erwähnt sei nur, daß auch bei dem weiter unten veröffentlichten Fall der Bruder der Patientin, die eine pernizösaplastische Anämie hatte, auch an der Perniziosa erkrankt war. Es ist also zweifellos so, daß bei allen Krankheitsfällen dieser Art die Konstitution des Knochenmarkes eine nicht unbedeutende ja vielleicht die Hauptrolle spielt und demzufolge für die Aetiologie und die Prognose des Leidens von nicht zu unterschätzendem Wert ist.

Wenn bei der Perniziosa und ihrer schweren aplastischen Abart die Lebensdauer in jedem Falle beschränkt ist, so kann ein „relativ" starkes Knochenmark das Ende um eine gewisse Zeit hinausschieben. Man hoffte ja, durch entsprechende Therapie die Krankheit zum Stillstand zu bringen, indem man durch Frischleber oder entsprechende Extrakte (Hepatopson-Hepatrat u. a.) das Knochenmark zur Zellbildung immer wieder anreizte, und glaubte auch, in den sogenannten Remissionen einen wesentlichen Erfolg erzielt zu haben. Es hat sich aber gezeigt, daß diese Remissionen auch ohne wesentliche Therapie eintreten können, solange das Mark noch einigermaßen funktionsfähig ist, und daß auch die beste Lebertherapie bei einem Mark, das einmal seine

Funktion eingestellt hat, nichts mehr nützt. Im Blutbilde verschwinden dann nach und nach die neugeblideten Elemente, und wir sehen, wenn der Tod nicht durch andere Ursachen erfolgt, dann das Bild der aregeneratorischen Anämie eintreten, die über kurz oder lang den Exitus letalis herbeiführt.

Das bisher Gesagte sei noch einmal kurz in folgender Form zusammengefaßt:

1. Die aplastische Anämie ist stets die sekundäre Folge einer Anämie, die eine starke Schädigung des Knochenmarkes hervorruft.
2. Vereinzelte Fälle schwerer Anämie und damit auch der Perniziosa können bei starken und langandauernden Noxen in die aplastische Anämie übergehen, wobei für den Zeitpunkt der Entstehung einer solchen Anämieform neben der Schwere der Noxe die Dauer der Einwirkung und vor allem der konstitutionelle Faktor des Markes die größte Rolle spielt.
3. Alle aplastischen Anämien sind therapeutisch unbeeinflußbar und führen über kurz oder lang zum Tode.

Es bliebe also nun der Beweis zu erbringen, wie weit diese einzelnen Behauptungen zu Recht bestehen und vor allem, ob es möglich ist, die aplastische Anämie zu einer Zeit zu erkennen, in der die klinischen Symptome noch auf die Perniziose oder eine andere Anämieform hinweisen.

Zu diesem Zweck möchte ich von unserer Klinik einen Fall veröffentlichen, der neben dem eben erwähnten noch weitere Aufschlüsse über die Zusammenhänge zwischen der perniziösen und der aplastischen Anämie gibt.

Es handelt sich um eine 60jährige Patientin, die von ihrem Hausarzt mit der Diagnose „perniziöse Anämie" eingeliefert wurde.

Von der Familienanamnese interessiert, daß ihr Vater an „Lebervergrößerung", ihre Mutter an einer Herzkrankheit gestorben sind. Ein Bruder leidet ebenfalls an „perniziöser Anämie". 3 Geschwister und der Ehemann sind gesund. 2 Kinder sind an Gehirn- bezw. an Nierentuberkulose gestorben.

Als Kind hat die Patientin „Masern" gehabt und sei immer schon etwas „bleichsüchtig" gewesen. Mit 25 Jahren war sie an „Diphtherie" erkrankt, die ohne Komplikationen verlief. Sonst will sie nie ernstlich krank gewesen sein.

Sie gibt weiterhin an, daß sie seit der Menopause „sehr korpulent" geworden sei; das „blasse Aussehen" habe sich verstärkt. Vor einem Jahr war die Patientin an Grippe erkrankt und sah danach noch „blasser" aus. Im Herbst desselben Jahres stellte sich „Ohrensausen" ein und die Hausärztin stellte auf Grund der Blutuntersuchung und des erhöhten Färbeindexes die Diagnose „perniziöse Anämie".

Die Patientin wurde mit Hepatopson und Frischleberkost unregelmäßig behandelt, worauf eine Besserung nur zeitweilig eintrat. Eine Besserung des Gesamtzustandes war nicht zu verzeichnen. Seit 14 Tagen fällt der Patientin das Gehen schwer; sie hat Atemnot; beim Treppensteigen wird sie „müde" und „schlapp". Am 4. März hatte sie starkes Nasenbluten; das „Sehen" läßt nach. Am 8. März 1934 wird die Patientin an unsere Klinik überwiesen.

Stuhlgang und Miktion: o. B.

Schlaf: Durch Ohrensausen gestört.

Befund: Sehr blasse 60jährige Patientin, deren Haut einen charakteristischen gelblichen Unterton hat. Die Haut selbst und die Schleimhäute sind schlecht durchblutet. Es besteht ein Panniculus. Varizen sind an beiden Unterschenkeln vorhanden.

Kopf: O. B. nicht druck- und klopfempfindlich; keine Nervendruckpunkte.

Augen und Pup.: Beiderseits gleichweit und -rund; reagieren träge auf L. und C.; die Sehschärfe ist herabgesetzt.

Mund: Zunge auffallend glatt, Schleimhäute der Zunge und des Rachens sehr blaß. Oberkieferprothese.

Hals: Leichte Struma; keine Drüsenschwellung.

Thorax: Faßförmig.

Lungen: Grenze hochstehend, verschieblich; vesiculäres Atmen bei hellem gleichen Klopfschall.

Herz: hochgedrückt.
Grenze: links Medioclavicularlinie, rechts Sternalrand.
Töne: P I betont, sonst O. B.

Abdomen: Panniculus.

Leber und Milz: nicht vergrößert.

Nierengegend: nicht druckempfindlich. Keine Resitenz und Abwehrspannung.

Genitale: Aeußerlich O. B.

Extremitäten: Freie Beweglichkeit in allen Gelenken.

Z. N. S. Nerven I-XII O. B.; Reflexe normal; keine pathologischen Reflexe; keine Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen.

Blutstatus.

Blutbefund	8. 3.	12. 3.	16. 3.	17. 3.	20. 3.	26. 3.	29. 3	31. 3
Haemogl.	33%= 4.95 g	31%= 4.65 g	24%= 4.15 g	25%=	23%=	25%= 3.75 g	23%= 3.45 g	22%= 3.30 g
Erytrocyten	1450000	1550000	1420000	1690000	1930000	1300000	1200000	14200
Färbeindey	1.13	1.00	0.9	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9
Leukocyten	2400	5200	3800	6100	7200	4400	8400	7200

Blutbild.

vmk. Neutr.							
endformen	7 %	2 %	11 %	15 %	20 %	21 %	
okernige		2 %					
mentkern	2 %	2 %	7 %	3 %	1 %	4 %	3 %
inophile							
ophile		1 %					
nocyten	2 %						
nphocyten	96%	89%	87%	86%	84%	76%	76%
masellen							

Pathol. Formen.

kilocytose	vhd.	vhd.	vhd.				
socytose	vhd.	vhd.	vhd.				
ilgranul.				1.2 %			
rociten	vhd.	vhd.	vhd.				
rocyten	vhd.	vhd.	vhd.				
ichrome	vhd.	vhd.	vhd.				
tüpfelte				vhd.			
moblasten	vhd.	vhd.	vhd.	vhd.	vhd.	vhd.	
galoblastea	vhd.	vhd.	vhd.				
elocyten		2 %	1 %				
eloblasten							
nphoblasten							

Verlauf:

8. III. Patientin bekommt 2 ccm Campolon.
Blutsenkungsgeschwindigkeit 150/160 mm.
Fraktionierte Ausheberung ergab: 6.0 freie HCl und 18.0 Gesamtacidität.
Temperatur subfebril; Puls entsprechend.

12. III. H-b-Gehalt ist noch mehr abgesunken: Befinden unverändert; Patientin bekommt täglich in steigenden Dosen Campolon, gegen die Achylie Acidolpepsin (I).
Urinbefund: Albumen-Spur.
Sed. O. B.

16. III. Patientin fühlt sich sehr schwach; sie sieht noch blasser aus.
H-b = 24% Blutbild zeigt eine erhebliche Lymphocytose. Außer Ferrostabil bekommt Patientin in steigender Dosis Arsen in Form der Fowlerschen Lösung; außerdem weiter Acidolpepsin.

20. III. Keinerlei Besserung des Blutbildes und Befindens. Eine Bluttransfusion wird in Erwägung gezogen. Pat. hat Blutgruppe A, der Ehemann der Patientin die Gruppe O.

22. III. Aus Mangel an einem anderen Spender wird der Ehemann zur Transfusion herangezogen. Wegen der schlechten Venen der Pat. muß eine Venaesektio vorgenommen werden. 270 ccm Blut werden transf. Außer den Arsengaben bekommt Pat. 5 Min. Höhensonnenbestrahlung und 6 ccm Peraemyl. (Injekt).

24. III. Keine wesentliche Besserung, lediglich ein leichter Anstieg des H-b-Wertes.

26. III. Kontrolle des H-b-Wertes sowie des übrigen Blutbildes ergibt, daß die Werte im Wesentlichen konstant geblieben sind; allerdings ist ein Anstieg der Jugendformen von 15 % auf 20 % zu verzeichnen. Status sonst derselbe. Weitere Therapie wie oben.

28. III. Zweite Bestrahlung mit Röntgenstrahlen; außerdem 20 ccm bestrahltes Blut i. m. sowie 4 ccm Peraemyl. Das Blutbild zeigt auch jetzt keine wesentliche Aenderung.

29. III. Dritte Bestrahlung der Röhrenknochen; wieder 20 ccm bestrahltes Blut i. m.; außer Peraemyl-inj. 3 × 24 Tropfen Sol. Fowleri.
H-b und Erythrocytenwerte sinken von 25 % bezw. 1 300 000 auf Werte von 23 % und 1 200 000 ab. Das Allgemeinbefinden wird schlechter.

30. III. Pat. befindet sich heute besonders elend. Nochmalige Injektion von 20 ccm bestrahlten Blues.

31. III. Kontrolle des Blutbildes zeigt einen H-b-Wert von 22 % bei einer Erythrocytenanzahl von 1 420 000. Jugendformen im langsamen Ansteigen bis auf 21 %. Pat. nimmt heute wenig Notiz von ihrer Umgebung und klagt über sehr starken Hustenreiz, erhält außer den übrigen therapeuthischen Gaben 15 Trpfn. Eukodal.

1. IV. Unter zunehmender Atemnot tritt mit allmähliche steigender Somnolenz um 4 Uhr 30 der Exitus letalis ein.

Wenn man bei diesem Fall den Verlauf und das Verhalten des Blutbildes beobachtet, so wird schon ein oberflächlicher Ueberblick für die Feststellung genügen, daß hier das ausgesprochene Uebergangsbild einer Anämie in den aregeneratorischen Zustand vorliegt. Allein die Tatsache, daß jede Therapie, sei es nun in Form der Lebergaben und der ihr entsprechenden Präparate oder in Form der Arsen-Röntgentherapie zu keinem Erfolg geführt hat, wäre ein grundlegender Beweis für die Beschaffenheit und den augenblicklichen Zustand des Markes. Jedes noch einigermaßen funktionstüchtige Mark würde auf die starken Reize unbedingt mit einer Ausschwemmung von undifferenzierten Vorformen der Erythrocyten oder sonstiger Zellen antworten. Man weiß zwar, daß eine sog. Remissionsperiode nicht sofort auf die Gaben von Frischleber oder anderen hochwertigen Leberpräparaten eintritt, sondern daß das Knochenmark erst nach einer be-

stimmten Zeit auf die Reize reagiert, und die charakteristische Reticulocytenausschwemmung nach ungefähr 10—15 Tagen ihren Höhepunkt erreicht. Hier in unserem Falle ist die Anämie in ein Stadium eingetreten, in dem das Knochenmark kaum bezw. überhaupt nicht mehr auf die Reize anspricht. Es wurde alles versucht, um das Mark wieder zur Funktion anzuregen. Peraemyl- und Ferrostabilgaben, die in steigender Dosis verabreicht werden, und durch die bei anderen perniziösen Anämien nach einer gewissen Zeit immer Remissionen erfolgten, war hier erfolglos. Sogar die stärkeren Knochenmarksreizungen durch steigende Arsengaben in Form der Sol. Fowleri und nicht zuletzt die dreimalige Röntgenbestrahlung waren nicht imstande, eine nennenswerte Aenderung im Blutbilde hervorzurufen. Selbst eine Bluttransfusion von 270 ccm Blut hatte den sehr schwachen Erfolg, daß das Haemoglobin, das inzwischen auf 23 % abgefallen war, wieder auf 25 % anstieg. Die Zahl der Erythrocyten wurde überhaupt nicht beeinflußt. Konstant sank sie von 1 930 000 am 20. III. auf 1 300 000 am 26. III. ab. Man kann also ruhig sagen, daß die Bluttransfusion ebenso wie auch die Höhensonnenbestrahlung, die am gleichen Tage stattfand, hier keinen Erfolg zeitigten. Man konnte schon aus dem klinischen Bild ersehen, daß das Mark in den aregeneratorischen Zustand übergegangen war, und durch das Blutbild, das eine konstante Abnahme des Haemoglobingehaltes und eine stete Verminderung der Blutzellen zeigte, die Diagnose sichern. Der Exitus, der am 1. IV. — also 4 Wochen nach der Einlieferung in unsere Klinik – erfolgte, war meiner Ansicht nach weniger durch das Bestehen einer aregeneratorischen Anämie bedingt, als durch die gegen Ende eingetretenen Komplikationen. Die vorhandene Arteriosklerose und eine einsetzende Bronchopneumonie trugen dazu bei, daß das durch eine recurrierende Endocarditis schon vorher geschädigte Herz, seine Funktion nicht mehr erfüllen konnte. Ohne diese Komplikationen hätte die Patientin bei einem solchen Blutbefund immer noch eine gewisse, wenn auch vielleicht auf wenige Wochen beschränkte Zeit, leben können; denn allgemein tritt der Exitus bei einer aplastischen Anämie erst dann ein, wenn tatsächlich die Blutzellen und das Haemoglobin auf Werte abgesunken sind, die eine genügende Sauerstoffzufuhr unmöglich machen. In der Literatur sind Fälle erwähnt, bei denen das Leben erst bei einer Erythrocytenanzahl 300 000 ja bis 110 000 — und einem H-b-Gehalt von 16 % u. w. erlosch.

Nach dem oben Gesagten und vor allem auch durch den späteren Sektionsbefund steht fest, daß wir hier eine aplastische Anämie vor uns haben. Setzen wir diesen Fall in Beziehung zu der perniziösen Anämie, so bleibt zu beweisen, — bevor wir auf die genaueren Vorgänge im Knochenmark eingehen —, daß die Patientin vor der Einlieferung tatsächlich an der Anämieform des Biermer'schen Types erkrankt war. Abgesehen davon, daß

die Patientin schon als Kind immer sehr blaß aussah, und sich diese Blässe nach der 1933 überstandenen Grippe noch verschlimmerte, bin ich geneigt, die bei ihrem Bruder bestehende Perniziosa in Beziehung zu ihrem Leiden zu setzen. Wie ich oben schon erwähnt habe, sind die bei einzelnen Familien vorkommenden vererbbaren konstitutionellen Minderwertigkeiten von allergrößter Bedeutung. Genau so, wie man bei den entsprechenden Tierversuchen feststellen konnte, daß es konstitutionelle Verschiedenheiten im Mark gibt, so wird auch der konstitutionelle Faktor des Knochenmarkes bei den einzelnen Anämien eine nicht unbedeutende Rolle spielen. Ja, man kann sogar soweit gehen und sagen, daß der Verlauf einer schweren Anämie im wesentlichen mit von der relativen Stärke bezw. von der konstitutionellen Schwäche des Markes abhängig ist. Je schwächer das Mark und je stärker die Noxe, um so früher die Möglichkeit des Uebergangs in den aregeneratorischen Zustand. Daß die konstitutionelle Minderwertigkeit des Markes meist heriditär bedingt ist, konnte schon Naegeli [10]) in etwa 10 % der Fälle nachweisen. Bei den Fällen von perniziöser Anämie, die während der letzten Jahre an unserer Klinik behandelt wurden, konnte ich ebenfalls eine nicht unbedeutende Zahl von Patienten feststellen, deren Eltern entweder auch an einer „Blutkrankheit" starben, oder von deren Geschwistern oder nächsten Verwandten der eine oder andere von „derselben Krankheit" befallen ist oder war. Wie weit allerdings dabei ein dominanter oder recessiver Erbfaktor maßgebend ist, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht festgestellt werden. Aber ich bin der Ueberzeugung, daß genauere Nachforschungen auf diesem Gebiet die Aetiologie der perniziösen und aplastischen Anämie in einem anderen Licht erscheinen lassen würden, weit mehr, als uns die relativ seltenen Fälle, bei denen sichtlich erbliche Komponenten mitspielen, zeigen können. Daß es auch Angehörige von den mit einer Anämie behafteten Patienten gibt, bei denen die Noxe keine krankhafte Markreaktion auslöst, obwohl der Betreffende doch ein konstitutionell minderwertiges Mark hat, steht dabei durchaus im Bereich der Möglichkeit. Die Betreffenden können auch dann vollkommen, d. h. phänotypisch gesund bleiben, wenn während des ganzen Lebens die abnorm niedrige Schädigungsschwelle des Markes durch eine entsprechende Noxe nicht überschritten wird.

Wenn man die Entwicklung der aplastischen Anämie aus der Perniziosa in unserem speziellen Falle weiter betrachtet, so war bei der Patientin schon allein das Aussehen bei der Kliniksaufnahme so charakteristisch, daß anhand dieser „strohgelben" Hautfärbung der Erfahrene sofort „die Diagnose aus dem Gesicht ablesen konnte".

Freilich muß in diesem Alter, in dem unsere Patientin stand, auch das Carcinom berücksichtigt werden, das durch seine Toxinwirkung ebenso eine Anämie hervorruft und eine ähnliche Ver-

färbung wie die Perniziosa zeigen kann. Ein wesentlicher Unterschied ist dabei im Verhalten des Körpergewichtes gegeben. Beim Ca zerfällt der Körper, das Gewicht fällt ab, die Kachexie tritt ein, während bei der Perniziosa in fast allen Fällen das Körpergewicht erhalten bleibt, ja in einzelnen Fällen zunimmt. Auch bei unserer Patientin war dies letztere der Fall. Trotz ihres schlechten Allgemeinzustandes und des rapiden Blutzellverfalls stieg das Gewicht bis zum Ende hin stetig an. Von den Symptomen, die das Bestehen einer perniziösen Anämie weiterhin bestätigen, ist an nächster Stelle die in etwa 90 % der Fälle bestehende Glossitis zu erwähnen. Sie tritt in Verbindung mit einer Pharyngitis oder Oesophagitis auf und ist manchmal nur histologisch — nicht im klinischen Bilde — nachweisbar. Die Patienten klagen dann meist über ein Gefühl von Wundsein oder Stumpfheit an der Zungenspitze. Bei unserer Pat. ist nicht eindeutig festgestellt, ob diese Abnormität bestand. Aber die für diese Anämieform charakteristische Glätte der Zunge, die durch Schleimhautatrophie bedingt ist, wurde im klinischen Befund besonders hervorgehoben. Die meist zu Beginn der Krankheit vorkommenden weiteren Defekte an der Schleimhaut, insbesondere Bläschenbildung, waren bei der Aufnahme nicht mehr mit Sicherheit nachweisbar.

Mit der wichtigste Beweis für die Diagnose sind die Störungen des Magen- und Darmkanals, an erster Stelle eine starke Appetitlosigkeit, die sich auch bei unserem Fall zeigte. Sie hängt mit der starken Magensaftverringerung bezw. einer Achylie zusammen, wobei gerade letzetere eine wesentliche Stütze für die Auffassung sein soll, daß die Perniziosa die Folge einer konstitutionellen Minderwertigkeit ist. Wenn Morawitz bei seinen Untersuchungen an 150 Fällen stets eine frei HCl vermißte, so fanden Naegeli [91] und Faber in vielen Fällen freie Salzsäure; auch die Amerikaner, wie Stöcktons u. a., finden Werte, die trotz der bestehenden Perniziosa fast der Norm gleichkamen. Meistens ist es aber so, daß die freie Salzsäure fehlt, oder — wie in unserem Falle — starke subacide Werte zeigte. Bei der am zweiten Tage nach der Einlieferung durchgeführten fraktionierten Magenausheberung fanden wir Werte von 2.0 freier und 18.0 Gesamt-HCl.

Milchsäure, die bei dem Fehlen der freien HCl besonders nach vorherigen Brotgenuß nachweisbar ist, war hier nicht festzustellen, auch nicht nach längeren HCl freien Intervallen. Die mikroskopische Untersuchung des Magensaftes, bei der man mäßig viel Fett, vereinzelte Epithelien und ganz wenige Leukocyten fand, ist für die spezielle Betrachtung der perniziösen Anämie nicht weiter von Wichtigkeit. Eine abnorme Bakterienflora im Bereich des Magens war nicht festzustellen.

Daß jedoch in den Darmabschnitten eine für die Biermer'sche Anämie charakteristische Umwandlung stattgefunden hatte, ließ sich durch die stark vermehrte Indikanbildung beweisen. Die

Bakterienflora des Darmes hat durch ihre veränderte Zusammensetzung eine abnorme Eiweißzersetzung zu Folge. Die eben erwähnte Indikansteigerung muß nicht unbedingt bei der perniziösen Anämie vorkommen, aber wenn sie auftritt, spricht sie eher für als gegen die Diagnose.

Durch den gesteigerten Blutzerfall werden die Urobilinwerte erhöht, und sowohl im Stuhl als auch im Blutserum erfolgt Bilirubinzunahme. In unserem Falle war die Urobilinausscheidung stark vermehrt. Da die Diagnose ja durch anderweitige Symptome gesichert war, legte man weiter keinen Wert darauf, die stete Ueberwachung der Urobilin- und Bilirubinwerte durchzuführen. Die Urobilinnogenausscheidung war anfangs ebenfalls stark vermehrt. Daß der Bilirubinspiegel im Serum stark erhöht war, erklärt die starke subikterische Verfärbung der Haut, auf die weiter oben ja schon näher eingegangen wurde.

Von den noch zu erwähnenden charakteristischen Störungen im spinalen System sind nur wenige Symptome vorhanden, die für eine Entwicklung der spinalen Störungen bei der Perniziosa sprechen könnten. An erster Stelle ist die schon nach kurzen Bewegungen eintretende Müdigkeit in den Füßen und Beinen zu erwähnen, und es kommt bei derartigen Patienten dann das Gefühl, „als ob die Füße nicht mehr dem eigenen Willen gehorchen wollten". Unserer Patientin fiel das Gehen durchaus schwer, nach geringen Bewegungen fühlte sie sich „müde und schlapp". Die bei anderen Pernizioskranken sehr oft auftretenden Sensibilitätsstörungen, wie „Pelzigsein" und „Kältegefühl" im Bereich der unteren Extremitäten, sowie der mitunter vorkommende spastische ataktische und taumelnde Gang fehlten in unserem Falle. Alle Reflexe sind normal. Am eindrucksvollsten sind die häufig sich entwickelnden Blasen- und Mastdarmstörungen, die für die spinalen Prozesse bei der Perniziosa von besonderer Bedeutung sind und auf einer funikulären Myelose beruhen. Diese angeführten spinalen Symptome sind äußerst hartnäckig und progressiv, wenngleich auch — wie sieben Autoren feststellten, darunter Nonne (s. a. [10]) — Besserungen, ja sogar Stillstand vorkommen kann. Von den übrigen klinischen Erscheinungen sei an dieser Stelle trotz weiterer mannigfach auftretender Symptome nicht mehr erwähnt, als die fast regelmäßig vorhandene Temperatursteigerung, die Werte bis zu 39° erreichen kann, in anderen Fällen aber auch normal, oder wie bei unserem Fall mit subfebrilen Werten einhergeht. Die Temperatur ist unabhängig von der Widerstandskraft des Körpers, der gegen die schädlichen Veränderungen vor allem im Intestinaltraktus durch Leistungserhöhungen ankämpfen muß.

Bevor auf Veränderungen im Blutbild eingegangen werden soll, seien noch die Organveränderungen angeführt, die wir erst mit Sicherheit durch die Sektion nachweisen konnten. Es ist

hierbei charakteristisch, daß vor allem die Veränderungen an der Stelle getroffen werden, an der die Schädigung zuerst einsetzte. Weniger ist dies hierbei das Rückenmark und der Intestinaltraktus, sondern als „Angelpunkt für die Affektion" dient an erster Stelle das zur Trias gehörige Knochenmark. Das normalerweise gelb aussehende Mark der Röhrenknochen ist durch die vermehrte Erythropoese in rotes blutbildendes Mark umgewandelt worden. Die embryonalen Knochenbildungsstätten haben ihre Funktion wieder aufgenommen. Wenn man bei der Sektion solches Knochenmark antrifft, ist dies ein Beweis für das Bestehen einer Anämie vom Biermer'schen Typ. Auch in unserem Fall, von dem oben behauptet wurde, daß es eine aplastische Anämie sei, zeigt sich bei der Sektion rotes Knochenmark, während es wie die oben angeführten Fälle doch eigentlich gelblich adipös aussehen müßte. Wir haben es daher mit einem Knochenmark zu tun, das von dem perniziösen Zustand in den aplastischen vor kurzem übergegangen ist. Daß es aregeneratorisch ist, haben wir bereits durch das Fehlen von kernhaltigen Erythrocyten im strömenden Blut feststellen können. Das Knochenmark hat sicherlich noch vereinzelt derartige Blutzellen gebildet, aber diese Bildung war eben so unvollkommen, daß eine Ausschwemmung nicht mehr erfolgte. Wenn die Patientin noch einige Zeit gelebt hätte, wäre zweifellos das rot aussehende, aber trotzdem schon aregeneratorische Mark nach und nach in den Zustand der Verfettung übergegangen; oder es wäre — wie in dem Mark der Rippen — zu einer Verflüssigung gekommen, die dann die reine Form der aplastischen Anämie gezeigt hätte.

Durch den abnormen Blutzerfall bei der Perniziosa wird entsprechend viel Haemoglobin frei, das in einzelnen Organen zur Anlagerung kommt. Diese gerade bei dieser Krankheit vorkommende Eisenfarbstoffanlagerung oder sog. Haemosiderose fanden wir bei der Sektion in Milz und Leber. Von einer aplastischen Anämie als solcher wäre eine Haemosiderose gar nicht möglich, denn es spielt dabei ja nicht ein vermehrter Blutkörperchenzerfall und das damit verbundene Freiwerden des Haemoglobins, sondern die verminderte Bildung von Blutzellelementen die wesentliche Rolle.

Stets findet sich auch bei der perniziösen Anämie eine hochgradige Blutleere sämtlicher Organe mit einer starken Verfettung der Parenchyme, besonders des Herzmuskels. Die dadurch hervorgerufene „Tigerung" des Muskels war für uns neben den anderen Zeichen ein weiterer wichtiger Beweis für die Richtigkeit der Diagnose.

Es wurde weiter oben erwähnt, daß auch das thrombopoetische System mitbefallen wird, wenn eine Perniziosa in den aregeneratorischen Zustand übergeht. Die durch die Schädigung hervorgerufene verminderte Bildung der Blutplättchen kann wieder

zu haemorrhagischen Diathesen führen, die dann weiter den Krankheitsverlauf nur beschleunigen können. Auch in unserem Falle hat sich bei der Patientin eine haemorrhagische Diathese — wenn auch nicht sehr ausgesprochen — gezeigt, die sich besonders in häufigem Nasenbluten äußerte. Die Veränderung im Thrombocytengehalt des Blutes ließ sich später durch punktförmige, bei der Sektion gefundene Blutungen in der weißen Substanz der Großhirnhemisphären nachweisen.

Wenn nun schon anhand der klinischen Erscheinungen das Bestehen einer Perniziosa, bezw. deren sekundärer Folgezustand, die aregeneratorische oder aplastische Anämie bewiesen wurde, so muß in jedem einzelnen Falle das Blutbild zur Sicherung der Diagnose herangezogen werden. Nur durch dauernde Ueberwachung des Blutes und seiner charakteristischen Zellelemente können wir uns ein klares Bild über die Funktion des blutbildenden Apparates oder über schädliche Einwirkungen auf diesen wichtigen Lebenssaft machen. Wir bemerken geringste Veränderungen, die im klinischen Bild gar nicht hervorzutreten brauchen, oder die, wenn sie bestehen, auch eine andere Genese haben können.

In unserem Falle wurde das Blutbild genauestens überwacht und gab uns neben den klinischen Befunden Aufschlüsse über die Form der Anämie und ihre Beeintlußbarkeit durch entsprechende Therapie. Daß eine Perniziosa bestanden haben muß, zeigt uns zunächst der erhöhte Färbeindex, der nach vielen Untersuchungen verschiedener Autoren — vor allen Naegeli's — immer bei dieser Anämieform gefunden wird. Freilich als sicher beweisend sind nur Werte über 1.0. Finden wir zu Beginn der Blutuntersuchung einen Wert von 1.13, so wäre dies besonders dann beweisend, wenn gleichzeitig eine Megalocytose besteht. Bei der aplastischen Anämie kommen keine Megalocyten vor, der Färbeindex sinkt ab und bewegt sich um Werte von 1.0 herum. Hier wurde schon bei der zweiten Untersuchung ein Wert von 1.0 festgestellt, der dann bis zum Ende hin auf 0.9 fiel. Die Haemoglobinwerte sinken von einem Anfangswert von 33 % trotz aller möglichen Knochenmarksreize konstant auf 22 % ab, wobei diesen Werten die Erythrocytenzahlen von anfänglich 1 450 000 mit einem kaum nennenswerten Anstieg auf 1 960 000 und 1 400 000 am Ende parallel liefen. Gerade das stete Sinken des H-b-Gehaltes und der Erythrocyten, trotz der sich fast über einen Monat hinstreckenden Knochenmarksreize sind ein sicheres Zeichen, daß das haematopoetische System die Funktion aufgegeben hat.

Und wenn man nun die Vorformen der Erythrocyten betrachtet, so waren zunächst einmal Normoblasten vorhanden, die wir, wenn auch nur ganz vereinzelt, so doch bis zum Schluß im Blutbild nachweisen konnten. Man kann also aus dem Vorhandensein von Normoblasten im Blutbild noch nicht mit Sicherheit

über den Zustand der Krankheit etwas aussagen, zumal das Vorkommen kernhaltiger roter Blutkörperchen manchmal sehr launenhaft ist. Einmal können sie trotz schwerster Form vorhanden sein, in anderen Fällen sieht man sie kaum.

Viel wichtiger dagegen ist das Auftreten von Megaloblasten. Bei eintretender Besserung sind sie relativ zahlreich im Blute, während sie im aplastischen Zustand meist ganz verschwinden. Solange das Mark noch eben reaktionsfähig ist, findet man diese Art von Blutzellen und auch bei obigem Fall ließen sich bis 8 Tage nach der Einlieferung noch Megaloblasten nachweisen. Dann aber müssen die Blutbildungsstätten durch das Toxin so gelähmt worden sein, daß es zu keiner weiteren Ausschwemmung mehr kam. Selbst bis zum Ende wurden niemals mehr Megaloblasten trotz mehrfacher Untersuchungen im kreisenden Blut gefunden. Naegeli ist der Ansicht, daß typisch nur bei der Perniziosa Megaloblasten vorkommen. Für das frühere Bestehen einer perniziösen Anämie ist also auch das Auftreten dieser Blutzellart beweisend, besonders wenn sie als ganz jungkernige Form erscheinen. Eine eben so wichtige Beachtung wie die eben erwähnten Megalocyten verdienen die vitalgranulierten Erythrocyten, die ein wichtiges Kriterium für den Stand und Verlauf einer Anämie, besonders der Perniziose darstellen.

Die vitalgranulierten Erythrocyten oder Reticulocyten sind junge Formen, die sich bei der Färbung dadurch auszeichnen, daß sie Punkte, Stippchen oder Körnchen in verschiedener Größe aufweisen. Und zwar zeigen sie diese Färbung, weil sie noch junge, undifferenzierte R. sind, deren Zellelemente für den basischen Farbstoff noch sehr empfänglich sind. Im Knochenmark sind normalerweise alle roten Blutkörperchen Reticulocyten (Istomanova). Das strömende Blut enthält beim Erwachsenen etwa 1 ‰ Reticulocyten; bei anderen Färbungen als der mit Methylenblau werden jedoch wesentlich mehr gefunden. Im Remissionenstadium der perniziösen Anämie findet man das ganze Blut damit überschwemmt. In unserem Falle wurden überhaupt keine Vitalgranulierten mehr gefunden. Nur am 26. III. stellten wir eine Reticulocytenzahl von 1.2‰ fest, wovon im weiteren Verlaufe aber nie wieder etwas im Blutbild erscheinen sollte. Auch hier ein klarer Beweis für den Zustand des Markes, das nicht mehr im Stande ist, neue Reticulocyten zu bilden und auszuschwemmen.

Die polychromatischen Roten (d. s. Erythrocyten mit der Eigenschaft, sich besonders stark mit basischen Farbstoffen zu färben) und die basophil getüpfelten sind in jedem Falle Jugendformen der Erothrocyten, bei denen Kern und Protoplasma noch nicht so differenziert sind, wie es die ausgereiften Formen zeigen. Es ist verständlich, daß auch sie bei Remissionen massenhaft vertreten sind. In unserem Falle jedoch, wie überhaupt in der aplastischen Phase der perniziösen Anämie fehlen sie fast immer. Bis

zum 12. III. waren sie im Blutbild nachweisbar, von da an wurden sie nicht mehr gefunden.

Anisocytose und Poikilocytose der Roten, sowie das Auftreten von Mikro- und Makrocyten sind auch in unserem Falle nachgewiesen. Für das Bestehen einer Anämie überhaupt sind sie von Bedeutung. Heute aber ist man davon abgekommen, vor allem die Poikilocytose, die durch abnormes, nicht isotonisches Blutserum und eine damit verbundene Einschnürung der Roten (Ehrlich) hervorgerufen wird, als besonders charakteristisch für die Perniziosa aufzufassen; aber auch bei anderen schweren Anämien kommen Veränderungen in Form und Größe der Erythrocyten vor.

Wenn man also die Größenveränderung und Form der Erythrocyten nicht als wesentliches Kriterium für das Bestehen der perniziösen Anämie ansprechen kann, so sind es umsomehr die aus dem reticuloendothelialen System stammenden Monocyten. Naegeli fand, daß die Anzahl dieser großen runden Zellen mit gelapptem Kern mit der Schwere der Anämie einhergeht. In unserem Falle sinkt der schon verminderte Wert von 2 % bis zur nächsten Untersuchung auf 0 % ab. Bei der Perniziosa sind die Monocyten meist jungkernig, ihre Kerne zeigen sehr gelappte Formen. Daß sie bei der aplastischen Anämie, oder besser gesagt in der aregeneratorischen Phase der perniziösen Anämie auch volikommen fehlen, ist wohl nicht mehr besonders verwunderlich. Auf alle Fälle werden bei einer Perniziosa nie erhöhte Monocytenwerte gefunden; ein vermehrtes Vorkommen dieser Zellart würde sogar gegen das Bestehen einer solchen sprechen.

Wenn bisher von den Veränderungen im roten Blutkörperchensystem gesprochen wurde, so seien doch die enorm wichtigen Abweichungen vor allem im myelopoetischen Apparat noch besonders erwähnt. Frank [4]) hielt bei der Betrachtung der aplastischen Anämie damals besonders die Thrombocyten für das wichtigste Kriterium und zog sogar den Schluß, daß nur durch die Veränderungen im Blutplättchenapparat eine aplastische Form der Anämie entstehen und diagnostiziert werden könne. Daß diese Ansicht nur zum Teil zu Recht besteht, wurde weiter oben schon bewiesen. Eine aregeneratorische Anämie kann sich wohl auch einmal sekundär aus einer essentiellen Thrombopenie entwickeln, und zwar dadurch, daß infolge der starken Verminderung der Blutplättchen haemorrhagische Diathesen ausgelöst werden, die dem Körper wieder eine Anzahl Blutzellelemente entziehen, und das an sich schon geschwächte Mark noch mehr überlasten.

Für die frühzeitige Erkennung einer aregeneratorischen Anämie, vor allem der Form, die sich aus der Perniziosa entwickelt, sind aber nicht die Thrombocyten mit ihren stark schwankenden Zahlenwerten von wesentlicher Bedeutung, sondern es ist vielmehr das myelopoetische System, das die Diagnose durch seine frühzeitigen Veränderungen und damit die Prognose

der aplastischen Anämie erkennen läßt. In gewissem Sinn hat Herz[5]) damals schon recht gehabt, wenn er in einem Referat Vermutungen über irgendwelche Beziehungen zwischen erythro- und myelopoetischen System aussprach. Auch Morawitz und Rehn (Deutsches Archiv für kl. Med. B. 92) erlebten nach starken Blutentnahmen bei Hunden und Kaninchen eine starke Verminderung der granulierten Leukocyten, die immer der Zahl der Erythrocyten-Verminderung parallel lief. Da dies aber nur dann der Fall war, wenn den Tieren in regelmäßigen Abständen Blut entzogen und somit das Mark künstlich über den Ermüdungs- in den Erschöpfungszustand überführt wurde, liegt der Gedanke nahe, daß auch bei dem Uebergang der perniziösen in die aplastische Anämie ähnliche Korrelationen zwischen roten Blutkörperchen und leukocytären Elementen auftreten mußten. Tatsächlich fand ich bei allen bisher beobachteten und veröffentlichten Fällen von aplastischer Anämie, daß den Veränderungen im roten Blutbild gleichzeitig oder nur kurze Zeit später ein starkes Absinken der Leukocytenwerte folgte. Im Gegensatz dazu untersuchte ich die reinen Perniziosafälle, die während der letzten Jahre in unserer Klinik behandelt wurden, und fand, daß bei 99 % der Patienten trotz stärkster Veränderung im roten Blutbild kein solch weittragendes Absinken der Leukocytenwerte zu verzeichnen war, wie bei der aregeneratorischen Anämie.' Auch die Zahl der Thrombocyten wurde daraufhin nochmals untersucht, aber wenn auch ihre Werte gegen Ende hin stark absanken, so zeigten sie doch zu Beginn oder im Verlauf des aregeneratorischen Zustandes solche Schwankungen im Zellenwert, daß sich keine Gesetzmäßigkeit ableiten ließ. Die Leukocyten dagegen zeigen ihre Veränderungen bei der Afunktion des Markes schon sehr früh. Es setzt in solchen Fällen eine sehr starke Leukopenie ein, die dann ja immer eine relative Lymphocytose zur Folge hat.

Die Verminderung der einen Zellart hat vermehrte Bildung der anderen zur Folge. Die Wichtigkeit dieser Veränderungen im myelogischen Blutbildungsapparat liegt vor allem in der dadurch gegebenen Möglichkeit, die aregeneratorische Anämie schon in einem frühen Stadium zu erkennen. An der starken frühzeitigen Verminderung der Leukocyten und der relativen Lymphocytose kann bei einem noch deutlich für Perniziosa sprechenden Symptomen doch schon die Neigung zur aplastischen Anämie festgestellt werdn. Von deen 21 Fällen, die in den Jahren 1934 und 1935 an der perniziösen Anämie erkrankt waren, und in unserer Klinik behandelt wurden, kamen zwei Frauen und ein Mann ad exitum. Dabei betrug die Prozentzahl der Leukocyten cytenwerte zum exacten Vergleich in Betracht kommen, wurden Lymphocytenwerte immer mit der Norm gleich -25% verglichen und danach die Werte der granulierten Leukocyten ausgerechnet und mit = r. W. / norm. Wert / gesetzt. In diesen drei Fällen waren die Leukocytenwerte nur Schwankungen von

wenig Prozenten um die Norm unterworfen. Bei allen übrigen Fällen an Perniziosa Erkrankter fand ich Durchschnittswerte der Leukocyten von 50 % (r. W.). Nur in einem Falle zeigt sich, daß die Leukocytenzahl bis auf 30 % (r. W.) absank, in einem anderen Falle aber nicht höher als 70 % (r. W.) stieg. Die Lymphocytenzahlen bewegen sich in entsprechenden Grenzen. Die Werte laufen durchschnittlich zwischen 35 und 50 %, d. h. es besteht der meist geringgradigen Leukopenie entsprechend eine diesbezügliche relative Lymphocytese. Aber nun zeigen uns auf der anderen Seite die Zahlen der aplastischen Anämie Werte, die sich weitgehend von denjenigen der normalen Perniziosa unterscheiden.

Bei Zeri[16]) konnte man durch entsprechende Umrechnung feststellen, daß bei seinem Fall schon zu Beginn eine Leukocytenzahl von nur 15 % (r. W.) vorhanden war, wobei ein Lyphocytenwert von 73 % errechnet wurde. Die Erythrocytenwerte sind natürlich, auch dem aregeneratorischen Zustand entsprechend, stark vermindert, aber das Verhältnis zwischen Erythrocytenzahl zu Leukocytenzahl (auf Normalwert umgerechnet) ist gegenüber der perniziösen Anämie größer geworden.

In unserem Fall hat die Patientin bei einer Erythrocytenzahl von 1.45 Mill. einen Leukocytenwert von nur 8 % (r. W.) einen Lymphocytengehalt von 96 %.

Bei Hirschfeld war der
Leukocytenwert 26 % (r. W.)
bei Lymphocytenwert 72 %
bei Morawitz: Leukocytenwert 23 % (r. W.)
Lymphocytenwert 60—70 %
bei Krantz: Leukocytenwert 10.4 %

Wenn man also diese Fälle in Vergleich setzt, so wird man finden,, daß diese frühzeitige starke Leukopenie und relative Lymphocytose in jedem Falle einen Fingerzeig für Diagnose und Verlauf der Krankheit gibt. Bei der Perniziosa ist das erythropoetische Mark stark überlastet und auch das myelogische System ist in seiner Funktion gestört. Wird die Noxe aber so stark, oder ist das Mark so minderwertig, daß ein aregeneratorischer Zustand eintreten muß, so wird man dies am ersten an den stark verminderten Leukocytenwerten erkennen können, falls die Krankheit ohne entzündliche Vorgänge im Körper einhergeht, die das charakteristische weiße Blutbild vernichten könnten.

Da bei anderen Krankheiten, z. B. bei solchen, die auf einer Infektion beruhen, ebenfalls eine manchmal sehr starke Leukopenie mit entsprechend starker Lyphocytose einhergeht, so ist der Anschein gegeben, als ob in jedem Falle das lymphoplastische myelopoetische ySstem in gewissem Antagonismus stünden. Bei den schweren Anämien und sicherlich auch bei den Infektions-

krankheiten ist es so, daß immer ein gewisses Gleichgewicht im weißen Blutbild bestehen muß. Wenn das myelopoetische System im Mark durch die Noxe so geschädigt wird, daß es zu einer verminderten Ausschwemmung der granulierten Elemente kommt, so tritt, um das Gleichgewicht zu erhalten, der lymphoplastische Apparat außerhalb des Markes in erhöhte Funktion. In allen Fällen von aplastischer Anämie konnte man die typische frühzeitige Leukopenie mit einer starken Lymphocytose erkennen und je rapider der Verlauf der Areg. Anämie war, um so stärker war das frühzeitige Absinken der granulierten Elemente.

Gegenüber dem steten Absinken aller Blutzellwerte gegen das Ende hin haben wir bei unserem Fall in dem Verhalten der Jugendformen der Neutrophilen ein atypisches Verhalten festgestellt.

Bei den sonstigen aplastischen Anämien, oder schon beim Uebergang in solche Formen sinkt ihre Zahl der Progredienz der Krankheit entsprechend. Im Blutbild unserer Patientin ist jedoch noch eine gewisse Regeneration insofern festzustellen, als unter dem Einfluß der Therapie ein stetes Ansteigen der Werte von anfänglich 7 % auf 21 % erfolgte. Vorwiegend wird es die Wirkung des Arsens gewesen sein, das das Knochenmark zum letzten Mal zu schwacher Funktion bewegen konnte. Ich nenne gerade deswegen das Arsen, weil es bewirkt, daß zunächst die Werte dieser Blutzellart etwas absinken, dann aber konstant ansteigen können. Auch hier war ein Abfallen von 7 % auf 2 % schon in den nächsten Tagen zu verzeichnen, dann aber kam der schon erwähnte Anstieg bis zu 21 %. Genau wie die Monocytenzahl bei dem Verlauf der Perniziosa und der Aplast. Anämie charakteristisch ist, so sind es auch die eosinophilen Zellen, die der Schwere der Krankheit ebenfalls parallel laufen und daher auch noch besonders erwähnenswert sind.

Bei der Biermer'sche Anämie sind sie immer reduziert, bei sehr schweren und den schwersten Krankheitsstadien fehlen sie ganz. Im Blutbild unserer Patientin wurden während der ganzen Krankheit, soweit sie sich auf unsere Kliniksbeobachtung bezog, niemals eosinophile Zellen gefunden, während wir von anderen Fällen mit noch funktionstüchtigem Mark wissen, daß sie zur Zeit der Remission meist stark vermehrt sind. Ihr Fehlen ist aber auch ein sicherer Beweis für den aregeneratorischen Zustand des Knochenmarkes unserer Patientin.

Fassen wir nun noch einmal das bisher Gesagte zusammen, so steht fest, daß es vereinzelte Fälle gibt, bei denen die Perniziosa zu der sog. aplastischen Anämie führen kann. Der obige Fall und auch die anerkannten, in der Literatur beschriebenen Fälle, stellen diese Behauptung unter Beweis. Jedenfalls aber kommen solche Fälle sehr selten vor, die als reine Schulbeispiele für den Uebergang einer perniziösen in die aplastische Anämie

gelten können. Das hängt vorwiegend damit zusammen, daß die Patienten erst relativ spät zur Beobachtung kommen, und dann wenn der frühere Blutbefund sowie der genaue bisherige Krankheitsverlauf kaum mehr festgestellt werden. Zwecks weiterer Forschungen auf diesem Gebiete müßte man mehrere Fälle von perniziöser Anämie unter dauernder Beobachtung und dauernder Kontrolle des Blutsatus halten, um in diesem oder jenem Falle noch weiter Veränderungen und Einzelheiten im klinischen bes. aber im Blutbild feststellen zu können.

Jener oben beschriebener Fall zeigt erneut, daß die aplastische Anämie keine selbständige primäre Erkrankung des Markes ist, sondern erst sekundär aus einer schweren Anämie, insbesondere der Perniziosa entstehen kann. Schließlich muß sogar jede perniziöse Anämie, als eine „biologisch bedingte Variation", in den Zustand der aplastischen aregeneratorischen Anämie übergehen, wenn die allgemeinen Körperkräfte die Insuffizienz des Markes überdauern.

Die Aetiologie für die Entstehung der sog. Aplastischen Anämie ist neben der Schwere der einwirkenden Noxe hauptsächlich in der abnormen kostitutionellen Minderwertigkeit des Markes zu suchen, und eine starke Verminderung der Leukocytenwerte in Verbindung mit den Veränderungen im erythropoetischen System würde diesen Zustand des Markes relativ frühzeitig erkennen lassen.

Im Anschluß daran möchte ich noch dem Referenten, Herrn Prof. Dr. Büttner für seine Bemühungen und die freundliche Ueberlassung des Krankenmaterials meinen Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis.

[1]) Blumenthal und Marawitz, Archiv für klin. Med. Bd. 92.

[2]) Engel, Zeitschr. für klin. Med. Bd. 40.

[3]) Eppinger, Wiener klin. Wochenschrift 1922.

[4]) Frank, Berliner klin. Wochenschrift 1915.

[5]) Herz, Wiener Klin. Wochenschrift 1908.

[6]) Hirschfeld, Berliner Klin. Wochenschrift 1906, Fol. haemat. Archiv Bd. 12.

[7]) Kleinschmidt, Jahrbuch für Kinderheilkunde Bd. 81, Heft 1.

[8]) E. Krantz, Inaug. Diss. Zürich 1906.

[9]) Luksch und Stefanowicz, Fol. haemat. Bd. D 5.

[10]) Naegeli, Blutkrankheit und Blutdiagnostik, 1931.

[11]) Schilling-Torgau, Fol. haemat. Archiv Bd. 13.

[12]) Sonnenfeld, Klin. Wochenschrift 1928.

[13]) Steinhaus und Stordeur, Zentralblatt für Pathologie 1908.

[14]) Sternberg, Deutsche med. Wochenschrift 1923.

[15]) Ziegler, Deutsches Archiv für klin. Med. 99, Fall 3.

[16]) Zeri, II. Policlinico T VII 1907.

[17]) Carlsaw and Dunn, Case of aplastic anemia, Glasgow Journal 1910.

Lebenslauf.

Am 10. Mai 1912 wurde ich in Münster (Kreis Friedberg) als Sohn des dortigen Lehrers Wilhelm Roddewig geboren. Vom 6. Lebensjahre ab besuchte ich die dortige Volksschule und bestand mit 10 Jahren die Aufnahmeprüfung für die Quarta der Weidig-Oberrealschule zu Butzbach. An dieser Schule verblieb ich und legte 1930 die Reifeprüfung ab. Daraufhin widmete ich mich an der Landesuniversität Gießen dem Studium der Medizin. Nach 5 vorklinischen Semestern bestand ich dort das medizinische Vorexamen. Im Sommersemester studierte ich an der Universität Rostock. Die restlichen Semester verbrachte ich wieder in Gießen und bestand im Herbst 1935 das medizinische Staats-Examen.